

Management und Erhaltung von Mauszuchten



MEDIZINISCHE
UNIVERSITÄT
INNSBRUCK

Tierhauseinrichtungen

Geltungsbereich: Tierhauseinrichtungen der Medizinischen Universität Innsbruck

SOP-Nr.: 18
Version: 2

gültig ab: 13.06.2024

Erstellt von: Anja Beierfuß
Freigabe durch: MUI Tierschutzgremium

1. Zweck

Ziel dieser SOP ist es Wissenschaftler*innen bei der Zucht und Erhaltung von Mauskolonien zu unterstützen und eine bestmögliche Pflege, sowie das Wohlergehen der Zuchtmäuse und ihrer Nachkommen zu sichern. Diese SOP ergänzt die Empfehlungen des Tierschutzgremiums der Medizinischen Universität Innsbruck (MUI) zur Käfigbesatzdichte

Der Standard Käfigtyp der Medizinischen Universität Innsbruck ist der Käfigtyp „II long“.

Die Empfehlung bezüglich Tierwohl und Käfigbesatzdichte der Medizinischen Universität Innsbruck ist:

- Ein Wurf per Zuchtkäfig
- Maximal 5 Tiere per Haltungskäfig (nach dem Absetzen)
- Einzelhaltung nur in begründeten Fällen

2. Zucht Schemata

2.1. Monogame Verpaarung

1 Weibchen (W) : 1 Männchen (M)

Eine der meist genutzten Methoden.

Das Weibchen und das Männchen können:

- permanent zusammengehalten werden:
 - ☐ Der ältere Wurf muss abgesetzt sein bevor ein neuer geboren wird.
 - ☐ Euthanasieren des neuen Wurfs um den älteren Wurf zu bevorzugen ist nicht erlaubt.
- getrennt voneinander gehalten werden:
 - ☐ bevor das Weibchen Jungtiere gebärt („on/off“ Zucht).
 - ☐ nachdem das Weibchen geworfen hat – Vorteil vom post-partum Östrus.

Weil das Männchen die Jungtiere töten könnte, dürfen das Weibchen und das Männchen nicht vor dem Absetzen der Jungtiere wieder zusammengesetzt werden.

Monogame Zuchten werden oft genutzt um den Stammbaum zu erhalten (Rückkreuzung oder Einkreuzung) und sind nützlich im Hinblick darauf den Zuchtüberschuss durch „on/off“ Zuchten zu begrenzen.

Männchen von 1:1 Verpaarungen können in Rotationsverpaarungen genutzt werden, wenn eine große Anzahl an gleichaltrigen Tieren erforderlich ist.

2.2. Trio

2 W: 1 M

Eines der Weibchen bleibt im Zuchtkäfig. Wenn die Jungtiere dieser Linie mit 18-21 Tagen abgesetzt werden, kann das Weibchen ununterbrochen beim Männchen bleiben.

Das zweite Weibchen wird einzeln gesetzt bis beide Weibchen geworfen haben.

2.3. Allgemeine Informationen

In manchen Fällen können adulte Tiere mit mehreren Würfen im Zuchtkäfig erlaubt werden, z.B. bei schlecht züchtenden Mauslinien, wenn die durchschnittliche Wurfgröße kleiner ist als bei nicht veränderten Linien (die Gesamtanzahl der Würfe von 2 Weibchen ist gleich groß oder kleiner als die Durchschnittswurfgröße einer nicht veränderten Mauslinie, siehe Tabelle 1)

Alternative Zuchtstrategien, wie ein zusätzliches Weibchen (meistens ein überschüssiges oder ein aussortiertes Zuchtweibchen) das einem einzeln sitzenden Zuchtweibchen Gesellschaft leistet, können angewendet werden. Alternative Zuchtschemata benötigen das Einverständnis eines zuständigen MUI Tierarzt*innen.

3. Zuchtalter

Zuchtmäuse sollten in einem angemessenen Alter verpaart und aussortiert werden. Das Maximalalter der Zuchttiere sollte die natürlich reproduktive Lebensphase nicht übersteigen.

Grundsätzlich werden Zuchttiere mit einem Alter von 8 – 12 Wochen verpaart und mit einem Alter von 6-12 Monaten aussortiert. Zuchtweibchen sollten nach 5 – 7 Würfen aus der Zucht genommen werden.

Liniencharakteristika wie Zuchtperformance, Phänotypen oder Verhalten können das Verpaarungsalter beeinflussen.

4. Entwöhnen (Absetzen)

Das Entwöhnen der Jungtiere variiert je nach Linie. Die meisten Mäuse sollten zwischen 18 und 28 Tagen abgesetzt werden.

Absetzer sollten nach Geschlechtern getrennt und mit angemessener Haltungsdichte (maximal 5 Mäuse pro Haltungskäfig des Typs „II-long“) gehalten werden.

Frühes (<18 Tage) und spätes (>28 Tage) Entwöhnen benötigt das Einverständnis eines zuständigen MUI Tierarzt*innen.

Im Falle des Entwöhnens nach einem Alter von 21 Tagen muss sichergestellt werden das kein zweiter Wurf in einen Zuchtkäfig geboren wird. Um dies zu vermeiden kann das Männchen vor dem Gebären des vorhergehenden Wurfes aus dem Zuchtkäfig entfernt werden (Umgehen des post-partum Östrus).

Geschlechtsreife	4-7 Wochen (Ø 6 Wochen)
Zuchtreife	8,5-12 Wochen
reproduktive Lebensdauer	ungefähr 8-10 Monate
Trächtigkeit	18-21 Tage
Wurfgröße	2-12+
Entwöhnungsalter	18-28 (Ø 21) Tage

Tabelle 1 Zusammenfassung von Reproduktionsinformationen der Labormaus

5. Käfigbesatzdichte

Käfige werden als überbelegt angesehen, wenn:

- Ein neuer Wurf geboren ist, obwohl der alte Wurf des Zuchtweibchens bzw. des Zuchtkäfigs (Typ „II-long“) noch nicht abgesetzt wurde.
- Beide Weibchen einer Trio Verpaarung vor dem Gebären noch nicht getrennt wurden und beim Männchen verweilen. Ausnahmen müssen begründet und von einem zuständigen MUI Tierarzt*innen genehmigt werden.
- Ein Wurf länger als 28 Tage bei dem Muttertier bleibt, weil die meisten Mäuse ab einem Alter von 19-21 Tage entwöhnt werden können.

6. Identifikation (ID) von Mäusen

Um die individuellen Tiere zu identifizieren, sollte eine permanente Methode gewählt werden. Wird zusätzlich eine Gewebeprobe für die Genotypisierung benötigt, ist eine Methode zu bevorzugen, bei der diese im Zuge der Markierung gewonnen werden kann (z.B. Ohrstanze)

Zuchtmäuse sollten eindeutige IDs besitzen, um die Tiere einfach identifizieren zu können. Im Falle eines Krankheitsausbruchs oder unerwarteter Phänotypen ist dies zwingend notwendig, um durch eine Rückverfolgung zum Ursprungskäfig ein Euthanasieren der gesamten Kolonie zu vermeiden.

7. Aufzeichnungen

7.1. Käfigkarten

Mindestanforderungen an Informationen:

7.1.1. Zuchtkäfige:

- Name des Projektleiter*in
- Kontaktinformation der verantwortlichen Person (Telefonnummer und E-Mail-Adresse)
- Ggf. Genehmigungsziffer des Projekt*innen (GZ)
- Zuchtkäfignummer (ZK)
- Verpaarungsdatum (Start der Verpaarung)
- Zuchttierinformationen (ID, Linie, Geburtsdatum)
- Geburts- und Absetzdaten
- Wurfinformationen (Geburtsdatum, Wurfgröße, Anzahl und Geschlecht der Absetzer)

7.1.2. Haltungskäfige:

- Name des Projektleiter*in
- Kontaktinformation der verantwortlichen Person (Telefonnummer und E-Mail-Adresse)
- Ggf. Genehmigungsziffer des Projektes (GZ)
- Käfignummer (Käfig-Nr.)
- Anzahl der Tiere im Käfig, Linie, Geschlecht, Geburtsdatum, Elterntiere oder Zuchtkäfignummer
- Maus-ID und Anzahl der Mäuse im Käfig
- gentechnisch verändert: Transgen oder Mutation und Genotyp
- jeglicher experimentelle Eingriff an den Tieren (z.B. Blutabnahme)

7.2. Laboraufzeichnungen

Um die Anzahl des produzierten Nachwuchses und der in Tierversuchen verwendeten Tiere nachzuverfolgen müssen Laboraufzeichnungen vorliegen und auf Anfrage bereitgestellt werden.

Laboraufzeichnungen müssen den Grund und das Datum einer Euthanasie oder des Todes von Tieren beinhalten, auch wenn Mäuse in eine Zucht wieder eingegliedert, in einem Tierversuch verwendet bzw. eine andere Projektleiter*in übergegangen sind.

8. Zucht genetisch veränderter Mäuse

Am häufigsten werden Inzucht-mäuse verwendet. Während der Inzucht gehen permanent Allele verloren, aber keine werden hinzugefügt, was zu Homozygotie und Isogenität führt. Für die meisten Zwecke können sie als genetisch identisch betrachtet werden.

Spontane Mutationen treten auf (spontane Mutationsrate 0.9 pro Gamete pro Generation). Ein Teil dieser spontanen Mutationen wird durch Inzucht effektiv eliminiert, ein Teil kann jedoch nach und nach im homozygoten Status fixiert werden, was zu einem „genetic drift“ führt. Aus diesem Grund sollte die Inzucht (Bruder x Schwester Verpaarung) nie gelockert werden. (Die Inzucht verhindert keine Mutationen, trägt jedoch zum Verlust neu mutierter Allele bei.) (1)

Der unten stehenden Tabelle (TABLE 31.3) sind die üblichen Verpaarungsschemen und Strategien für das genetische Monitoring zu entnehmen (2).

Eine genetische Qualitätskontrolle und ein genetisches Monitoring sollten durchgeführt werden:

- Verifizierung der normalen Charakteristika der Linie (Fellfarbe, Körpergröße und Körperform, Zuchtperformance, Verhalten)
- Bezug der Tiere von verlässlichen Züchtern
- Ersetzen der Zuchtkolonie mit Tieren desselben Züchters nach 10 Generationen oder Auffrischung des Hintergrundstammes durch Rückkreuzung alle 5 Generationen.
- Testung der Kolonien durch Analyse von Mikrosatellitenmarker oder SNPs, um die Integrität der Linie zu bestätigen.

Nähere Informationen zur genetischen Qualitätskontrolle und zum genetischen Monitoring finden sie im „FELASA Working Group Report in Genetic quality assurance and genetic monitoring of laboratory mice and rats“ von 2019 (3).

TABLE 31.3 Suggested Mating Schemes and Genetic Monitoring Strategies for Various Types of Animals Where Ensuring That Homozygosity and Genetic Uniformity Is Retained

Genetically homogenous				
Strain type	Mating scheme	Options for genetic quality control testing		
		Which animals to test	Strain background assays	Allele-specific assays
Inbred	Sister × Brother (sib mating)	Breeders	Homozygous for strain/substrain-specific SNPs	Can test for strain/substrain-specific alleles
Congenic or isogenic	Hom × Hom	Breeders	Homozygous for strain/substrain-specific SNPs	Homozygous for mutant allele
	Hom × Het (or reciprocal)	Progeny, including presumptive breeders		Homozygous or heterozygous for mutant allele
	Het × Het	Progeny, including presumptive breeders		Homozygous, heterozygous or wild-type for mutant allele
	Wild-type from colony (or inbred) × Heterozygous or hemizygous carrier (or reciprocal)	Progeny, including presumptive breeders		Heterozygous/hemizygous or wild-type for mutant allele
F1 hybrid	Inbred 1 × Inbred 2	Breeders	As for inbreds	As for inbreds
Established recombinant inbred (RI) lines	Sister × Brother (sib mating)	Breeders	Homozygous for line-specific SNPs	

Abbildung 1 TABLE 31.3. Mating Schemes and Genetic Monitoring Strategies

9. Linien Bezeichnungen

Die Liniennomenklatur für Mäuse ist in der internationalen Forschung standardisiert. Sie ist komplex, aber notwendig.

Eine adäquate Liniennomenklatur informiert über:

- Hintergrundstamm (z.B. rein, Hybrid, gemischt, unbekannt)
- Linien Herstellung/Herkunft
- Vorhandenen Mutationen (Typ (knock-out, knock-in, targeted usw.), das betroffene Gen und die transgenen Allele)
- Diese Informationen können genutzt werden um eine Linie und adäquate Kontrolltiere zu identifizieren.

Richtlinie zur für Nomenklatur von Maus und Ratten Linien:

<http://www.informatics.jax.org/mgihome/nomen/strains.shtml>

Wie kann ich den genetischen Hintergrund meiner Mäuse bestätigen:

<https://www.jax.org/news-and-insights/jax-blog/2013/march/how-can-i-confirm-the-genetic-background-of-my-mice>

Jax Nomenklatur Tutorial:

<https://www2.jax.org/nomenclature-tutorial>

Jax Nomenklatur Quick Guide:

[https://jaxson.jax.org/rs/444-BUH-304/images/Guide Mouse Nomenclature.pdf](https://jaxson.jax.org/rs/444-BUH-304/images/Guide%20Mouse%20Nomenclature.pdf)

Wenn 2 Stämme zum ersten Mal miteinander gekreuzt werden, das Ergebnis des Phänotyps unbekannt ist und die Gesundheit oder das Tierwohl beeinträchtigen könnte, muss ein spezielles Zuchtmanagement durchgeführt werden.

Achtung, dies kann eine **Tierversuchsgenehmigung** erfordern:

https://ec.europa.eu/environment/chemicals/lab_animals/pdf/posters/DG_ENVI_A1_poster_laboratory_animal_Verical_190524_PRINT_HD_GAA.pdf

10. Referenzen

- (1) Guénet JL, Benavides F, Panthier JJ, Montagutelli X. Genetics of the mouse. New York: Springer; 2014. 428 p.
- (2) Laboratory animal medicine. Third edition ed. Amsterdam: Elsevier/Academic Press; 2015. 1708 p.
- (3) Benavides F, Rulicke T, Prins JB, Bussell J, Scavizzi F, Cinelli P, et al. Genetic quality assurance and genetic monitoring of laboratory mice and rats: FELASA Working Group Report. Lab Anim. 2020;54(2):135-48.